

Family list**11** family members for:**JP5032666**

Derived from 8 applications.

- 1 THIENOPYRIDIN-DERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNGTHIENOPYRIDIN-DERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG**
Publication info: AT133672T T - 1996-02-15
- 2 THIENOPYRIDINE DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION AND USE**
Publication info: CA2049227 A1 - 1992-02-18
CA2049227 C - 2003-06-17
- 3 Thienopyridine Derivatives, their production and use**
Publication info: DE69116766D D1 - 1996-03-14
- 4 Thienopyridine Derivatives, their production and use**
Publication info: DE69116766T T2 - 1997-02-06
- 5 Thienopyridine Derivatives, their production and use**
Publication info: EP0472116 A1 - 1992-02-26
EP0472116 B1 - 1996-01-31
- 6 THIENOPYRIDINE DERIVATIVE, PRODUCTION THEREOF AND ACAT INHIBITOR**
Publication info: JP3086295B2 B2 - 2000-09-11
JP5032666 A - 1993-02-09
- 7 THIENOPYRIDINE DERIVATIVES AND THEIR PHARMACEUTICAL USE**
Publication info: US5143919 A - 1992-09-01
- 8 Thienopyridine derivatives which are intermediates**
Publication info: US5256782 A - 1993-10-26

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-32666

(43) 公開日 平成5年(1993)2月9日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 495/04	1 0 5 A	7329-4C		
A 6 1 K 31/44	A B N	7252-4C		
	A B X	7252-4C		
	A D N	7252-4C		
	A E D	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数5 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願平3-200393	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町4丁目1番1号
(22) 出願日	平成3年(1991)8月9日	(72) 発明者	目黒 寛司 兵庫県西宮市門戸荘2番21号
(31) 優先権主張番号	特願平2-217309	(72) 発明者	多和田 紘之 大阪府高槻市宮之川原1丁目11番1号
(32) 優先日	平2(1990)8月17日	(72) 発明者	池田 衡 大阪府東大阪市西岩田3丁目3番13-712号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)
(31) 優先権主張番号	特願平3-118444		
(32) 優先日	平3(1991)5月23日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

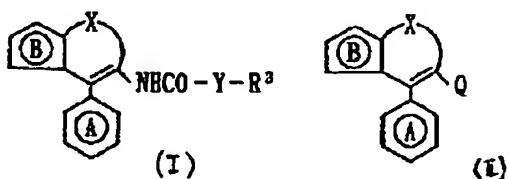
(54) 【発明の名称】 チエノピリジン誘導体、その製造法およびACAT阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 優れたアシル-CoA: コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害作用を有する新規チエノピリジン誘導体、その製法およびその医薬組成物を提供する。

【構成】 一般式 (I) で表されるチエノピリジン誘導体またはその塩、その製造法および該製造法に用いられる合成中間体である一般式 (II) の化合物またはその塩、ならびに上記チエノピリジン誘導体を含有するACAT阻害剤。

【化1】



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を；環Bは置換基を有していてもよいチオフェン環を；Xは-N(O)_n=C(R¹)-または-N(R²)-

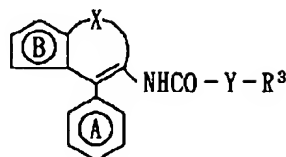
CO-結合（但し、R¹ は水素、アルキル基、アルコキシ基を、R² は水素、アルキル基を、nは0、1を示す）を；Yは結合手、-NH-、メチレン基、エチレン基ビニレン基を；R³ は炭化水素基を表わすし、Qはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、-NH₂ または-NCOを表わす。]

1

【特許請求の範囲】

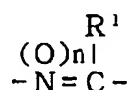
【請求項1】 一般式:

【化1】



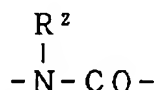
【式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Bは置換基を有していてもよいチオフェン環を、Xは式

【化2】



(式中、 R^1 は水素、アルキルまたはアルコキシ基を、 n は0または1を示す)または式

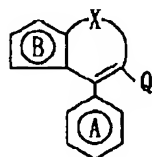
【化3】



(式中、 R^2 は水素またはアルキル基を示す)で表わされる基を、Yは結合手、 $-NH-$ 、炭素数1または2のアルキレン基または $-CH=CH-$ を、 R^3 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)で表わされるチエノピリジン誘導体またはその塩。

【請求項2】 一般式:

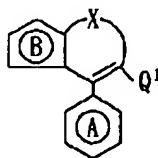
【化4】



【式中、Qはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、 $-NH_2$ または $-NCO$ を、他の記号は請求項第1記載と同意義を示す。】で表わされる化合物またはその塩。

【請求項3】 一般式:

【化5】



で表わされる化合物またはその塩と一般式:

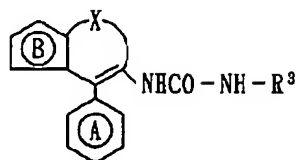
 R^3-Q^2

で表わされる化合物またはその塩とを反応させることを

2

特徴とする一般式:

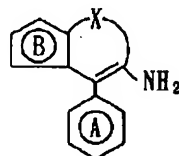
【化6】



で表わされるチエノピリジン誘導体またはその塩の製造法。[前記式中、 Q^1 および Q^2 はいずれか一方が $-NH_2$ で他方が $-NCO$ であることを、他の記号は請求項第1記載と同意義を示す。]

【請求項4】 一般式:

【化7】



20

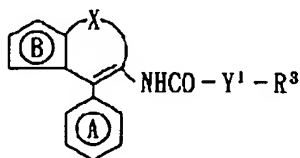
【式中の記号は請求項第1記載と同意義を示す。】で表わされる化合物またはその塩と一般式:

 R^3-Y^1-COOH

【式中、 Y^1 は結合手、炭素数1または2のアルキレン基または $-CH=CH-$ を、 R^3 は請求項第1記載と同意義を示す。】で表わされる化合物またはその反応性誘導体とを反応させることを特徴とする一般式:

【化8】

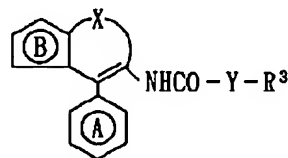
30



【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表わされるチエノピリジン誘導体またはその塩の製造法。

【請求項5】 一般式:

【化9】



40

【式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。】で表わされるチエノピリジン誘導体またはその塩を含有してなるアシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

3

【産業上の利用分野】本発明は優れたアシル-CoA: コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)阻害作用を有するチエノピリジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】チエノピリジン誘導体でピリジン窒素から数えてその4位にフェニル基を有し、かつ3位に窒素原子を結合した化合物は、これまでに知られてなく、動脈硬化用剤あるいは血中コレステロール低下剤として有用か否かも全く検討されていない。

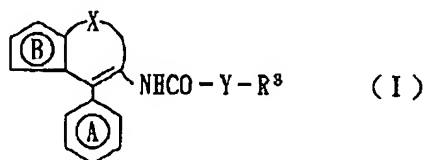
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、優れたアシル-CoA: コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害作用を有し、哺乳動物においてコレステロールの腸管からの吸収および動脈壁でのコレステロールエステルの蓄積を抑制し、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症およびこれらに起因する各種疾患(例、心筋梗塞などの虚血性心疾患および脳梗塞、脳卒中などの脳血管障害など)の予防、治療薬として有用な新規なチエノピリジン誘導体を提供することを主たる課題とする。さらに、本発明はそのような新規化合物の工業的に優れた製造法および当該新規化合物を含有する医薬として有用な組成物ないし剤をも提供することを課題とする。

【0004】

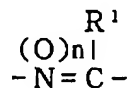
【課題を解決するための手段】本発明者らはチエノピリジン誘導体について種々検討を加えた結果、新規化合物である一般式:

【化10】



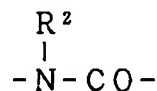
【式中、環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Bは置換基を有していてもよいチオフェン環を、Xは式

【化11】



(式中、R¹は水素、アルキルまたはアルコキシ基を、nは0または1を示す)または、

【化12】



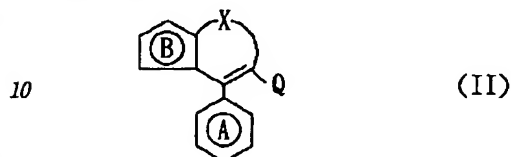
(式中、R²は水素またはアルキル基を示す)で表わされる基を、Yは結合手、-NH-、炭素数1または2のアルキレン基または-CH=CH-を、R³は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。】で表わされるチエ

4

ノピリジン誘導体またはその塩が強力なACAT阻害作用を示し、血中コレステロール低下剤、動脈硬化症治療薬として有用であることを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

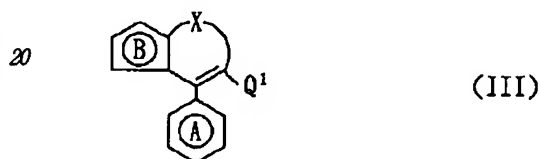
【0005】すなわち、本発明は、(1)チエノピリジン誘導体(I)またはその塩、(2)一般式:

【化13】



【式中、Qはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基、-NH₂または-NCOを、他の記号は前記と同意義を示す。】で表わされる化合物またはその塩、(3)一般式:

【化14】

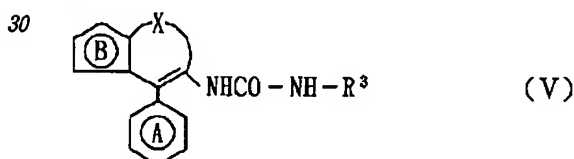


で表わされる化合物またはその塩と一般式:



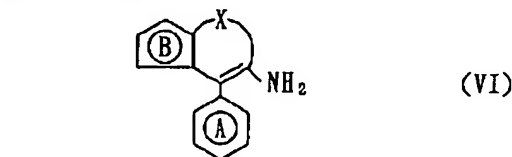
で表わされる化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする一般式:

【化15】



で表わされるチエノピリジン誘導体またはその塩の製造法[前記式中、Q¹およびQ²はいずれか一方が-NH₂で他方が-NCOであることを、他の記号は前記と同意義を示す。]、(4)一般式:

【化16】



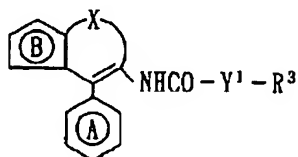
【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表わされる化合物またはその塩と一般式:



【式中、Y¹は結合手、炭素数1または2のアルキレン基

または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を、 R^3 は前記と同意義を示す。]
で表わされる化合物またはその反応性誘導体とを反応さ*

*せることを特徴とする一般式:
【化17】



(VIII)

【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表わされるチエノピリジン誘導体またはその塩の製造法、(5)式(1)で表わされるチエノピリジン誘導体またはその塩を含有してなるアシルCoA: コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤、に関するものである。

【0006】前記式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を表わす。このような置換基としては、例えばハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいアルキル基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、 C_{1-3} アシルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基等)、水酸基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基等が用いられる。このような置換基としてのハロゲンの例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が用いられる。ハロゲン化されていてもよいアルキル基としては、例えば、炭素数1~6の直鎖状または分枝状のアルキルおよびこれらに前記のごときハロゲン原子1~5個の置換したもの等が用いられ、例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、4-トリフルオロメチルブチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシル、5-トリフルオロメチルペンチルなどが繁用される。ハロゲン化されていてもよいアルコキシおよびハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基としては、例えば、前記アルキル基またはハロゲン化されたアルキル基と、それぞれ酸素原子および硫黄原子とが結合してできるハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基などが用いられ、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシ等のハロゲン化されていてもよいアルコキシ、例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピル

チオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等のハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基等が繁用される。ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、ジプロピルアミノ等が用いられる。モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等が用いられる。

【0007】A環の置換基は、環の置換可能な位置に置換していてもよく、置換基が2個以上の場合それぞれ同一または異なってもよく、その個数は1~4個であってもよい。置換基を有するA環の好ましい例としては、例えば、2位にフッ素、塩素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの C_{1-4} アルキル基、メトキシ基、エトキシ基などの C_{1-4} アルコキシ基、メチルチオ基などの C_{1-4} アルキルチオ基等が1個置換したベンゼン環等である。前記式中B環は置換基を有していてもよいチオフェン環を表わし、その硫黄原子は縮合環の縮合位置を除くいずれの場所にあってもよい(縮合環の橋頭原子にはならない)。また、置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基等が用いられる。かかるハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が用いられる。また、アルキル基としては、例えば、炭素数1~6の直鎖状、分枝状または環状のものが好ましく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが用いられる。 C_{3-6} シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが用いられる。また、アシルアミノ基としては、炭素数1~7のものが好ましく、例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ、ベンゾイルアミノなどが用いられる。このようなB環の置換基は、同一または異なって1個または2個存在していてもよく、あるいはまたB環上の隣接した炭素同志が $-(\text{CH}_2)_q-$ (q は3~5の整数を示す)で表わされる基と共に連結し5~7員環を形成していてもよい。

【0008】前記式中、 R^3 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。 R^3 で示される炭化水素基として

7

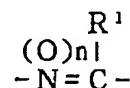
は、例えば、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル基等が用いられる。 R^3 で示されるアルキル基としては、例えば、炭素数1~8の直鎖状、分枝状または環状のものが好ましく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが、シクロアルキルとしては例えばシクロプロピル、シクロベンチル、シクロヘキシルなどの C_3-6 シクロアルキルが、シクロアルキルアルキルとしては例えばシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどの C_3-6 シクロアルキル- C_{1-3} アルキルが用いられる。 R^3 で示されるアリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル等の炭素数6~10のアリール基等が好ましい。 R^3 で示されるアラルキル基としては、例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、ジフェニルメチルなど炭素数7~16個のアラルキル基が好ましい。さらに、これら R^3 で示されるアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル基には同一または相異なる置換基を1~5個有していてもよい。かかる置換基としては、例えば、前記環Aの場合に用いた置換基等が好んで用いられるほか、後記のものが用いられる。 R^3 で示されるアリール基としては、例えば、フェニル基等が好ましく、該フェニル基は置換基として、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ジアルキルアミノ基、水酸基、アシルオキシ基等を1~5個有していてもよく、なかでもハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、特に塩素、フッ素を1~5個有するものがとくに好ましく、具体的には、例えば、2,4-ジフルオロフェニル基等が好ましい。該フェニル基が有していてもよいアルキル基としてはメチル、エチル、イソプロピル等の C_{1-4} アルキル基等が好んで用いられ、アルキル置換フェニル基として特に2,6-ジメチル、2,6-ジエチル、2-メチル-6-エチル、2-メチル-6-イソプロピル、2-エチル-6-イソプロピルまたは2,6-ジイソプロピルフェニルなどが好ましい。該フェニル基が有していてもよいアルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ等の C_{1-4} アルコキシ基等が好んで用いられる。該フェニル基が有していてもよいジアルキルアミノ基としてはジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジプロピルアミノ等のジ- C_{1-6} アルキルアミノ基等が好んで用いられる。該フェニル基が有していてもよいアシルオキシ基としてはホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ等の C_{1-3} アシルオキシ基等が好んで用いられる。さらに、前記 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基と水酸基あるいは C_{1-3} アシルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ等)

8

を併有するフェニル基、例えば、4-アセトキシ-3,5-ジメチル、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル、4-アセトキシ-3,5-ジメトキシまたは4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル基等が R^3 として好ましい。

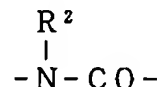
【0009】 R^3 で示されるアラルキル基としてはベンジル基、1-フェニルエチル基などがとくに好ましく、かかるベンゼン環上にはハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ジアルキルアミノ基、水酸基、アシルオキシ基が1~5個置換されている場合が好ましい。ここにおいて、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素が特に好ましく、なかでもフッ素置換のアラルキル基、とりわけ2,4-ジフルオロベンジル基が好ましい。アルキル基としては、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等の C_{1-4} アルキル基が好んで用いられる。アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ等の C_{1-4} アルコキシ基が好ましい。ジアルキルアミノ基としてはジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジプロピルアミノ等のジ- C_{1-6} アルキルアミノ等が好んで用いられる。アシルオキシ基としてはホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ等の C_{1-3} アシルオキシ基等が好んで用いられる。これら C_{1-4} アルコキシ基と水酸基あるいは C_{1-3} アシルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ等)を併有するベンジルが R^3 としてとくに好ましく、例えば、4-アセトキシ-3,5-ジメチル、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル、4-アセトキシ-3,5-ジメトキシまたは4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジル等が R^3 として好ましい。前記式中Xは式

【化18】



(式中、 R^1 は水素、アルキルまたはアルコキシ基を、 n は0または1を示す)または

【化19】

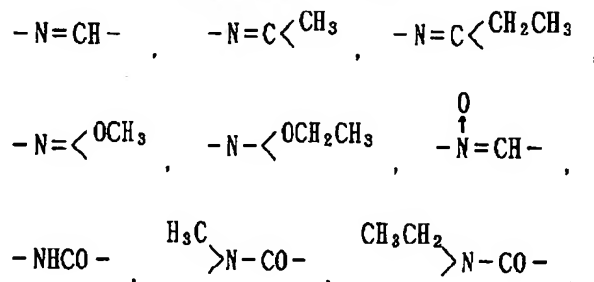


(式中、 R^2 は水素またはアルキル基を示す)で表わされる基を示す。かかる R^1 、 R^2 で示されるアルキル基は、炭素数1~6の直鎖状または分枝状のものを含む。その具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

【0010】 R^1 で示されるアルコキシ基は、炭素数1~6の直鎖状または分枝状のものを含む。その具体例としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-

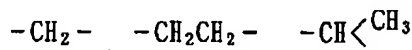
プトキシ、ベンチルオキシ、イソベンチルオキシ、ネオ
ベンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが用いられる。X*

*の好ましい例は、例えば
【化20】



等である。前記式中Yは結合手、 $-\text{NH}-$ 、炭素数1または2のアルキレン基あるいは $-\text{CH}=\text{CH}-$ を示す。ここにおいて、炭素数1または2のアルキレン基としては、例えば

【化21】

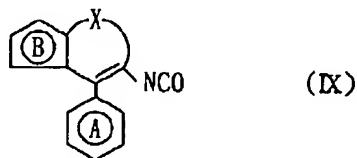


等が用いられる。Yの好ましい例は、例えば、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 等である。

【0011】式(I)で示されるチエノピリジン誘導体またはその塩は、例えば次の方法等で製造することができる。まず、化合物(III)またはその塩と化合物(IV)またはその塩とを反応させることにより、化合物(I)においてY= $-\text{NH}-$ である化合物(V)またはその塩を製造することができる。具体的には、

(1) 一般式

【化22】



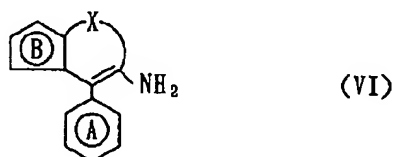
【式中の記号は前記と同意義を示す】で表わされる化合物と一般式



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表わされる化合物またはその塩とを反応させることにより化合物(V)またはその塩を製造する、あるいは

(2) 一般式

【化23】



【式中の記号は前記と同意義を示す】であるいは化合物またはその塩と一般式



【式中の記号は前記と同意義を示す】で表わされる化合物とを反応させることにより化合物(V)またはその塩を製造することができる。

(3) また化合物(VI)またはその塩と化合物(VII)またはその反応性誘導体とを反応させることにより化合物(I)においてYが結合手、炭素数1または2のアルキレン基または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である化合物(VIII)またはその塩を製造できる。

(4) さらに化合物(I)においてY= $-\text{CH}=\text{CH}-$ で示される化合物またはその塩を還元してY= $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ の化合物(I)またはその塩を製造することができる。次に、前記(1)～(4)各々について詳細に説明する。

【0012】方法(1):化合物(IX)と化合物(X)またはその塩(例、塩酸、硫酸などの鉱酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸などの有機酸との塩)とを反応させる場合、通常溶媒中で行われる。かかる溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えば、エーテル類(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなど)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、エステル類(例、酢酸メチル、酢酸エチルなど)、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが好んで用いられる。化合物(X)を塩の形で用いる場合には、必要により脱塩することにより反応は有意に進行させることができる。この場合、脱塩剤としてはトリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミン類、ピリジン、ピコリン、N,N-ジメチルアニリンなどの芳香族アミン類などが好んで用いられる。これらのアミン類の使用量は(X)1モルに対して1～5モル当量、好ましくは1～3モル当量である。反応温度は通常 -10°C ～ 180°C 、好ましくは 0°C ～ 120°C である。反応時間は通常15分間～40時間、好ましくは30分間～20時間であ

る。(X)またはその塩の使用量は、(IX) 1モルに対して1~5モル当量、好ましくは1~3モル当量である。

【0013】方法(2):化合物(VI)またはその塩(例、塩酸、硫酸などの鉱酸との塩またはメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸などの有機酸との塩)と化合物(XI)との反応は、前記方法(1)の場合と同様の条件下に行われる。(VI)を塩の形で用いる場合は、方法(1)で用いた同様の脱塩剤が用いられる。化合物(XI)の使用量は、通常(VI) 1モルに対して(XI) 1~5モル当量、好ましくは1~3モル当量である。

【0014】方法(3):化合物(VI)またはその塩(例、塩酸、硫酸などの鉱酸との塩またはメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸などの有機酸との塩)と化合物(VI)とを反応させる場合、通常、適宜の縮合剤を用いるか、あるいは(VII)を一旦そのカルボキシル基の反応性誘導体に導いた後(VI)またはその塩と反応させることが好ましい。かかる縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、シアノリン酸ジエチル(DEPC)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)などが用いられる。これら縮合剤を用いるときは、通常、溶媒(例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド)中で行うのがよい。本反応は塩基の存在下に反応を促進させてもよく、約-10℃~100℃、好ましくは約0℃~60℃で反応は行われる。反応時間は通常1~96時間、好ましくは1~72時間である。(VII)および縮合剤の使用量は(VI)またはその塩1モルに対し、それぞれ1~5モル当量、好ましくは1~3モル当量である。塩基としては、例えばトリエチルアミン等のアルキルアミン類、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの環状アミン類等が用いられ、その使用量は(VI)またはその塩1モルに対し1~5モル当量、好ましくは1~3モル当量である。

【0015】(VII)の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド(例、クロリド、ブロミドなど)、酸無水物、混合酸無水物(例、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物、イソブチル炭酸との無水物など)、活性エステル(例、ヒドロキシコハク酸イミドとのエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドとのエステル、p-ニトロフェノールとのエステル、8-オキシキノリンとのエステルなど)などが用いられ、とりわけ酸ハライドが好ましい。化合物(VI)または塩と(VII)の反応性誘導体とを反応させる場合は、通常、溶媒(例、クロロホルム、ジクロロメタン、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、ピリジ

ン、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中で行われる。塩基の存在下反応を促進させてもよい。通常、約-10℃~120℃、好ましくは約0℃~100℃で行われる。反応時間は通常1~48時間、好ましくは1~24時間である。(VII)の反応性誘導体の使用量は(VI)またはその塩1モルに対して1~5モル当量、好ましくは1~3モル当量である。塩基としては、例えば、トリエチルアミン等のアルキルアミン類、N-メチルモルホリン、ピリジン等の環状アミン類、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン等の芳香族アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩などが用いられ、その使用量は(VI)またはその塩1モルに対し、1~5モル当量、好ましくは1~3モル当量である。また、本反応において水と混和しない溶媒を用いる場合、反応系に水を加え2相系で反応させてもよい。

【0016】方法(4):化合物(I)中 $Y=-CH=CH-$ を示す化合物またはその塩を還元して、 $Y=-CH_2-CH_2-$ を示す化合物(I)またはその塩に変換することができる。使用される還元剤としては、水素化金属塩、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどが用いられ、その使用量は化合物(I)[$Y=-CH=CH-$]またはその塩1モルに対して通常0.5~5モル当量、好ましくは0.5~2モル当量である。反応は、通常、溶媒(例、メタノール、エタノール、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)中で行われる。反応温度は通常-5℃~120℃、好ましくは0℃~100℃である。反応時間は通常30分間~12時間、好ましくは30分間~6時間である。本還元反応は、前記還元剤を用いる他に金属と酸あるいは金属と塩基またはアルコール類を用いて行うこともできる。かかる金属として亜鉛、錫、鉄などを用いる場合には、水素供給源としては主として酸(例、塩酸、硫酸、酢酸など)が用いられる。また、金属としてカリウム、ナトリウム、リチウムなどを用いる場合には、水素供給源として主として塩基(例、アンモニア、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミンなど)を用いる他、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノールなど)も用いられる。本反応における金属の使用量は化合物(I)[$Y=-CH=CH-$]またはその塩1モルに対して1~10モル当量、好ましくは1~5モル当量である。本反応は通常、溶媒(例、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類など)中で行われるが、用いた酸、塩基を溶媒として行ってもよい。反応温度は0℃~120℃、好ましくは0℃~80℃である。反応時間は通常30分間~12時間、好ましくは30分間~6時間である。

【0017】本還元反応は触媒を用いる接触還元反応に

13

よって行うこともできる。かかる触媒としては、例えば、パラジウム黒、パラジウム炭素、酸化白金、白金黒、ラネーニッケル、ロジウム炭素などが用いられる。反応は通常溶媒(例、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ギ酸、酢酸、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中で行われる。通常常圧〜20気圧、好ましくは常圧〜5気圧を用いて反応は行われる。反応温度は0℃〜100℃、好ましくは0℃〜80℃である。反応時間は通常30分間〜24時間、好ましくは30分間〜12時間である。前記の方法(1)〜(4)で製造した化合物(I)またはその塩中のベンゼン環に低級アルコキシ基を含む場合、必要によりこれを、例えば、三臭化ホウ素などと反応させることにより、水酸基に変換することもできる。本反応は通常、溶媒(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエンなど)中約−20℃〜80℃、好ましくは約0℃〜30℃で行われ、三臭化ホウ素の使用量は低級アルコキシ基1個に対し、約1〜10モル当量、好ましくは約1〜5モル当量である。反応時間は通常15分間〜24時間、好ましくは30分間〜12時間である。

【0018】また、前記の方法(1)〜(4)で製造した化合物(I)またはその塩中のベンゼン環に水酸基を含む場合、必要によりこれをアルキル化またはアシル化反応を行うことにより、それぞれアルコキシまたはアシルオキシ基に変換することができる。アルキル化反応は、溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中、塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、N,N-ジメチルアニリンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基)の存在下に、置換基を有していてもよいアルカンのハライド(例、クロリド、ブロミド、ヨードライドなど)、硫酸エステルまたはスルホン酸エステル(例、メタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネートなど)などのアルキル化剤を反応させることにより行われる。反応温度は通常−10℃〜100℃、好ましくは約0℃〜80℃である。これらアルキル化剤の使用量は原料フェノール性誘導体1モルに対し約1〜5モル当量、好ましくは約1〜3モル当量である。反応時間は通常15分間〜24時間、好ましくは30分間〜12時間である。アシル化反応は所望のカルボン酸またはその反応性誘導体を反応させることにより行われる。本反応はその種類、原料フェノール性誘導体の種類によっても異なるが、通常溶媒(例、ベンゼン、トルエン、エチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなど)中で行われ、反応促

14

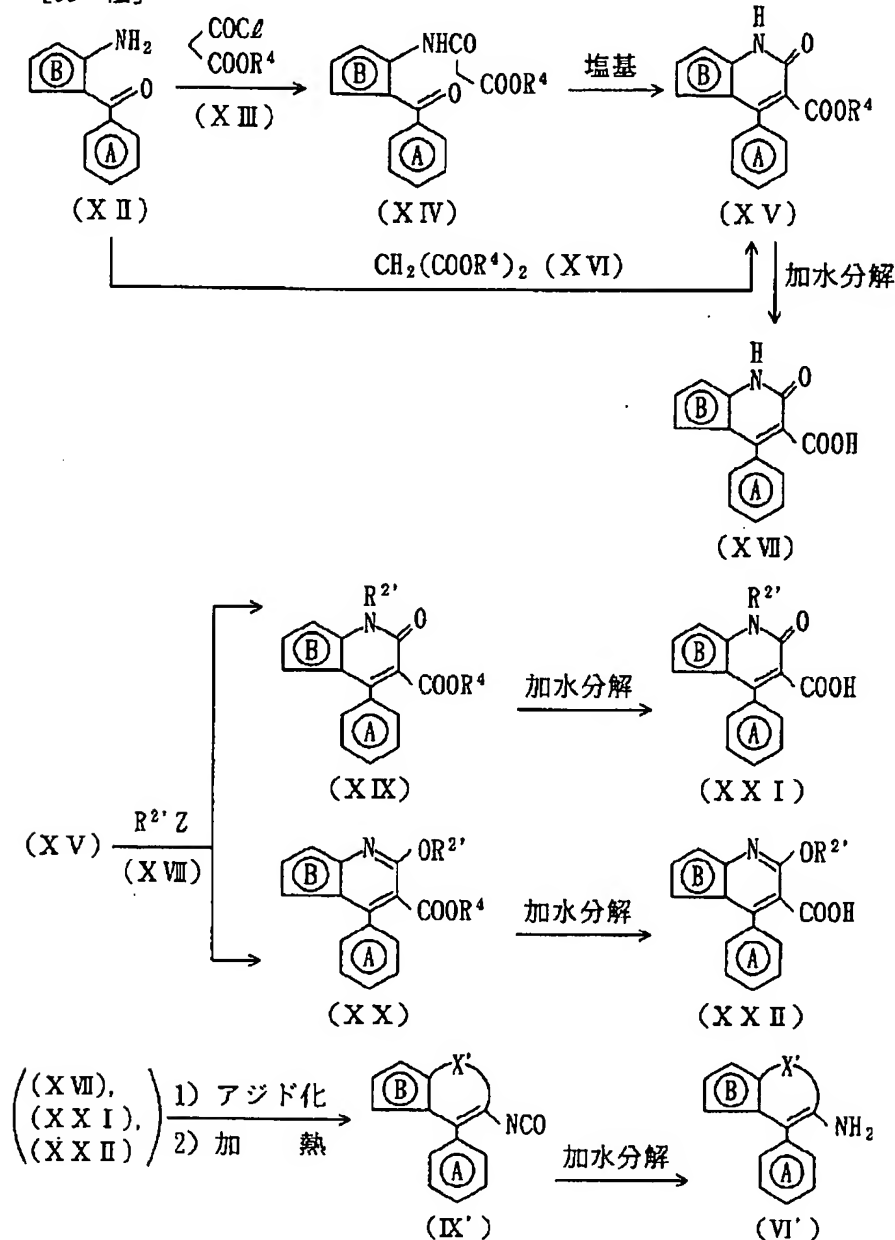
進のため適宜の塩基(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど)を加えることもできる。カルボン酸の反応性誘導体としては、酸無水物、混合酸無水物、酸ハライド(例、クロリド、ブロミド)などが用いられる。これらアシル化剤の使用量は原料フェノール性誘導体1モルに対して1〜5モル当量、好ましくは1〜3モル当量である。反応温度は通常0℃〜150℃、好ましくは約10℃〜100℃である。反応時間は通常15分間〜12時間、好ましくは30分間〜6時間である。以上の方法で化合物(I)が遊離の状態を得られる時は、常法に従って、例えば、鉍酸(例、塩酸、硫酸、臭化水素酸など)、有機酸(例、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸など)等との塩とすることもでき、化合物(I)が塩の形で得られる時は、常法に従って、遊離形または他の塩に変換することもできる。以上の方法で得られる目的化合物(I)またはその塩は、それ自体公知の分離精製手段(例、濃縮、溶媒抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、再結晶など)を用いることにより精製、採取することができる。

【0019】化合物(I)またはその薬学的に許容しうる塩は優れたアシル-CoA: コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)の阻害作用を有し、かつ急性毒性、連続投与による毒性ともに弱い。ACATは細胞内でのコレステロールの高級脂肪酸エステル化に関わる酵素で、小腸におけるコレステロールエステルの吸収に重要な役割を果たしていることが知られている。従って、ACAT阻害作用物質は食事性コレステロールの腸管からの吸収を阻害し、血中コレステロール値の上昇を抑制するとともに、動脈硬化巣における細胞内コレステロールエステルの蓄積を抑え、粥状硬化の進展を妨げることができる。優れたACAT阻害作用を有する本発明化合物(I)またはその塩は、従って、哺乳動物(例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウマ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど)における高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、およびこれらに起因する疾患(例、心筋梗塞などの虚血性心疾患および脳梗塞・脳卒中などの脳血管障害など)に対する安全な予防・治療剤として有用である。また、化合物(I)またはその塩の中には過酸化脂質の生成抑制作用(抗酸化作用)を示すものが含まれる。生体における脂質の過酸化は、動脈硬化症や脳および心臓血管系における虚血疾患の発症と深い関わりのあることが知られている。従って、ACAT阻害作用と抗酸化作用を併せ持つ化合物(I)またはその塩は、血中コレステロールおよび過酸化脂質の両面から、これらに起因する種々の血管病変を予防・治療することができるので医薬品としての有用性が高い。一般式(I)で表わされる化合物またはその薬学的

15

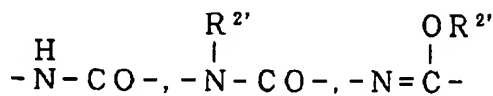
に許容しうる塩を前記の医薬品として用いる場合、適宜の薬理学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができるが、コレステロールの吸収阻害の目的に使用するときには経口的に投与することがより好ましい。投与量は化合物(I)またはその塩の種類、投与ルート、症状、患者の年齢などによっても異なるが、例えば、成人の高コレステロール血症患者に経口的に投与する場合、1日量は体重1kgあ*

[A 法]



[式中、R^{1'}およびR⁴はアルキル基を、X'は
【化25】

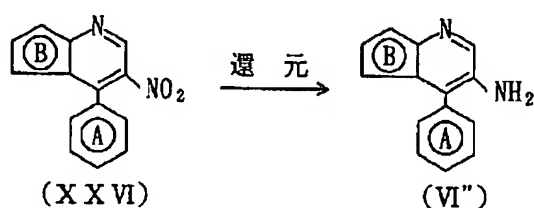
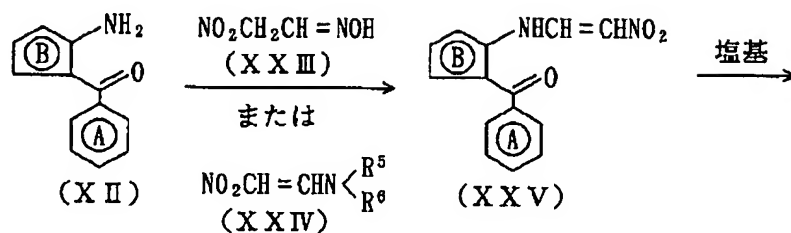
50



を、Zは脱離基を示し、他の記号は前記と同意義を示す]

*【0021】
*【化26】

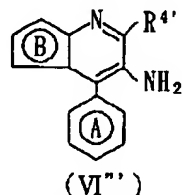
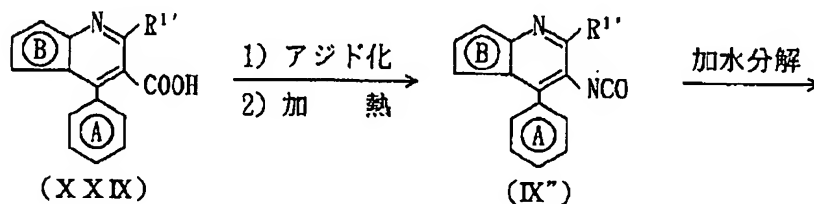
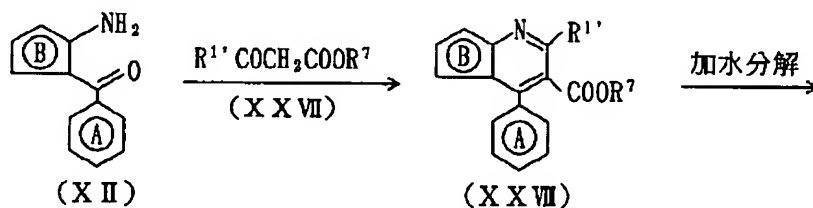
[B 法]



[式中、R⁵およびR⁶は同一または異なってアルキル基、フェニル基またはベンジル基を示すか、R⁵とR⁶は互いに連結して隣接する窒素原子とともに環を形成して※ 20※いてもよい。他の記号は前記と同意義を示す]

【0022】
【化27】

[C 法]



[式中、R^{1'}は水素またはアルキル基を、R⁷はアルキル基を、他の記号は前記と同意義を示す]

【0023】[A法] R^{2'}、R^{4'}で示されるアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブ

チル等の炭素数1~4のものが望ましい。本法ではアミノベンゾイルチオフェン誘導体(XII)とマロン酸ジエステル(XVI)を反応させるか、(XII)を化合物(XIII)と反応させ、次いで塩基を用い脱水閉環させることにより(XV)

19

を製造することができる。(XII)と(XVI)から(XV)を製造する場合は通常無溶媒で加熱することにより行われ、この際ピベリジン、ピロリジン、トリエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノン-5-エン(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)などのアミン類、またはフッ化カリウム、フッ化セシウム、フッ化テトラブチルアンモニウムなどの存在下に行うことが好ましい。反応温度は通常約60℃~220℃、好ましくは80℃~200℃である。反応時間は通常約30分間~60時間、好ましくは1時間~24時間である。また(XVI)の使用量は(XII)に対し約1~5モル当量、好ましくは約1~3モル当量である。(XII)と(XIII)との反応は通常溶媒(例、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ジクロルメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ピリジン、ジメチルホルムアミド)中、必要により塩基(例、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなど)の存在下に行われる。本反応は必要により水との混合溶媒を用いてもよい。

【0024】反応温度は通常約-20℃~150℃、好ましくは約-10℃~120℃である。反応時間は通常約10分間~12時間、好ましくは20分間~8時間である。(XIII)の使用量は(XII)に対し約1~5モル当量、好ましくは約1~3モル当量である。本反応によって生成した(XIV)は塩基を用いて閉環し化合物(XV)を製造する。本反応は通常、溶媒(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなど)中、塩基(例、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ピベリジン、ピロリジン、トリエチルアミン、DBN、DBU、DABCOなど)の存在下に行われる。反応温度は通常約0℃~200℃、好ましくは20℃~170℃である。反応時間は通常約30分間~12時間、好ましくは1時間~8時間である。塩基の使用量は(XIV)に対し約0.1~3モル当量、好ましくは0.1~2モル当量である。さらに必要により反応促進のために、反応系に生成する水をDean-Stark(ディーンスターク)装置を用いて除去しながら行うこともできる。化合物(XV)と(XVIII)との反応でN-アルキル体(XIX)および/またはO-アルキル体(XX)を製造する。本反応は通常、溶媒(例、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトン、2-ブタノンなどのケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)中、塩基(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウ

20

ムt-ブトキシド、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、DBUなど)の存在下に行われる。通常本反応では(XIX)と(XX)との混合物が生成するので、これらを再結晶あるいはクロマトグラフィーによりそれぞれ分離して使用することができる。また(XVIII)の種類や溶媒の種類または反応温度を選択することによってどちらか一方が優先的に生成することもある。反応温度は通常約-5℃~150℃、好ましくは約0℃~100℃、反応時間は約30分間~30時間、好ましくは1時間~15時間である(XVIII)および塩基の使用量は(XV)に対してそれぞれ1~5モル当量、好ましくは1~2モル当量である。次に(XV)、(XIX)、(XX)は加水分解してそれぞれ(XVII)、(XXI)、(XXII)とする。本反応は通常溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、あるいはこれらの混合溶媒)中、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどのアルカリまたはアルカリ土類金属の水酸化物を用いて行うことができる。反応温度は通常約0℃~120℃、好ましくは約15℃~100℃である。反応時間は約30分間~36時間、好ましくは約1時間~20時間である。次にカルボン酸(XVII)、(XXI)、(XXII)を酸アジドに変換する。方法は文献上種々知られているが、本法の化合物(XVII)、(XXI)、(XXII)に対してそのいずれの方法も応用することができる。例えば、アジド化剤としてジフェニルホスホリルアジド(DPPA)などを用いることにより(XVII)、(XXI)、(XXII)の酸アジドを製造することができる。本反応は通常、反応に不活性な溶媒(例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、アセトン、2-ブタノンなどのケトン類、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中で行うことができる。また、塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなど)の存在下に反応を進めてもよい。反応時間は通常約5分間~12時間、好ましくは約10分間~6時間である。反応温度は通常約-10℃~150℃、好ましくは約-5℃~120℃である。DPPAの使用量は(XVII)、(XXI)または(XXII)に対して1~3モル当量、好ましくは1~2モル当量である。

【0025】生成した酸アジドは自体公知の手段により単離精製することもできるが、通常単離することなくそのまま反応液を加熱し、イソシアネート体(IX')に変換する。この変換反応はアジド化に用いたものと同様の溶媒を用いるのがよく、通常約20℃~200℃、好ましくは約30℃~150℃に加熱することにより行われる。反応時間は通常約5分間~10時間、好ましくは約

5分間～6時間である。得られた化合物(IX')は自体公知の手段で単離するか、または単離することなく、化合物(I)の製造に用いるか(VI')を製造するための原料とすることができる。すなわち、化合物(IX')を加水分解することにより化合物(VI')とすることができる。本加水分解反応は、前記化合物(XV)、(XIX)、(XX)を化合物(XVII)、(XXI)、(XXII)に変換した場合とほとんど同様の条件によって行うことができる。

【0026】[B法]R⁵、R⁶で示されるアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど炭素数1～4のものが好ましい。R⁵とR⁶とが連結し窒素原子とともに環を形成していてもよく、これらの例としてはピロリジン環、ピペリジン環、ホモピペリジン環など5～7員環のものが挙げられる。またかかる環にさらにもう1個酸素原子を有していてもよく、これらの例としては、モルホリン環が挙げられる。化合物(XII)と(XXIII)または(XXIV)との反応によって(XXV)を製造する。反応は通常、溶媒(例、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、アセトン、2-ブタノンなどのケトン類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類など)中、酸の存在下に行われる。かかる酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などが用いられ、酸は無水の状態で使用しても、水溶液の状態で用いてもよく、反応は均一系で行っても、溶媒と水との二層系で行ってもよい。使用する(XXIII)または(XXIV)は(XII)に対して約1～10モル当量、好ましくは約1～5モル当量である。また使用する酸は(XII)に対して約1～300モル当量、好ましくは約5～100モル当量である。反応温度は通常約0℃～120℃、好ましくは約10℃～100℃である。反応時間は約30分間～15時間、好ましくは約1時間～10時間である。次に化合物(XXV)は塩基によって閉環反応を行い(XXVI)を製造する。かかる閉環反応は[A法]における(XIV)から(XV)を製造する場合と同様の条件あるいはそれに準ずる方法によって行われる。さらに化合物(XXVI)を還元して(VI')を製造する。使用される還元剤としては、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウムなどが用いられ、その使用量は(XXVI)に対して約0.5～10モル当量、好ましくは約1～5モル当量である。反応は通常溶媒(例、メタノール、エタノール、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなど)中で行われる。反応温度は通常約-5℃～120℃、好ましくは約0℃～100℃である。反応時間は通常約15分間～12時間、好ましくは30分間～8時間である。

【0027】本還元反応は、前記還元剤を用いる他に金属と酸、金属塩と酸あるいは金属と塩基を用いて行うこともできる。かかる金属としては亜鉛、錫、鉄などで、金属塩としては塩化錫(II)などが用いられ、これらの水

素供給源として酸(例、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など)が用いられる。また金属としてはカリウム、ナトリウム、リチウムなどを用いる場合は、水素供給源として主として塩基(例、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミンなど)を用いる他、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノールなど)も用いられる。本反応における金属あるいは金属塩の使用量は(XXVI)に対して約1～20モル当量、好ましくは約1～10モル当量である。反応は通常溶媒(例、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類など)中で行われるが、用いた酸、塩基を溶媒として行ってもよい。反応温度は通常約0℃～150℃、好ましくは約10℃～120℃である。反応時間は通常約15分間～12時間、好ましくは約30分間～10時間である。本還元反応は触媒を用いる接触還元反応によって行うこともできる。かかる触媒としては、パラジウム黒、パラジウム炭素、酸化白金、白金黒、ラネーニッケル、ロジウム炭素などである。反応は通常溶媒(例、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ギ酸、酢酸、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中で行われる。反応温度は約0℃～120℃、好ましくは約10℃～100℃である。反応圧力は通常常圧～50気圧、好ましくは常圧～10気圧である。

【0028】[C法]R'で示されるアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどの炭素数1～4のものが好ましい。化合物(XII)と(XXVII)との反応によって(XXVIII)を製造する。反応は通常溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸などの有機酸類など)中で行う他、無溶媒で酸触媒(例、塩酸、硫酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など)の存在下に行われる。(XXVII)の使用量は(XII)に対して約1～10モル当量、好ましくは約1～5モル当量である。また酸触媒の使用量は(XII)に対して約0.01～2モル当量、好ましくは約0.05～1モル当量である。反応温度は通常約0℃～200℃、好ましくは約10℃～150℃である。反応時間は通常約15分間～24時間、好ましくは約30分間～15時間である。製造した(XXVIII)は次に(XXIX)→(IX'')→(VI'')に変換する。これらの反応条件は[A法]で用いた方法またはそれに準じる方法によって行うことができる。また、原料化合物(XII)はジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー[Journal of Medicinal Chemistry]、214頁(1973年)に記載の方法またはそれに準じた方法によっても製造することができる。

【0029】

【作用】この発明の化合物(I)またはその塩は優れたACAT阻害作用を有するが、以降にその薬理試験の結果を示す。

(1) アシル-CoA: コレステロールトランスフェラーゼ(ACAT)阻害作用

【実験法】酵素標本ACATはハイデル[Heider]らのジャーナル・オブ・リピット・リサーチ[Journal of Lipid Research]、24巻、1127頁(1982年)に記載の方法に従って、20時間絶食させた6週令雄性スプリング・ダウリー[Sprague-Dawley]ラットの小腸粘*

*膜ミクロソーム画分から調製した。ACAT活性はヘルゲルト[Helgerud]らの方法(ジャーナル・オブ・リピット・リサーチ、22巻、271頁、1981年)に従って、 $[1-^{14}\text{C}]$ オレオイル-CoAと内因性コレステロールからラベル化コレステロールエステルの生成量を測定することによって算出した。

【0030】【結果】表1には被験化合物を 10^{-6}M 添加したときのラベル化コレステロールエステル生成阻害率(%)をACAT阻害作用の指標として示す。

【表1】

表1

被験化合物 (実施例No.)	ACAT阻害率(%) 10^{-6}M
1	98.7
2	74.3
3	96.6
4	93.6
5	93.9
6	96.3
7	34.4
8	94.4
9	60.2
10	95.1
11	94.5
12	82.3 ($0.5 \times 10^{-6}\text{M}$)
13	97.5
14	91.9

表1により化合物(I)またはその塩が優れたACAT阻害作用を持つことが示される。

【0031】

【実施例】次に、参考例、実施例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるべきものではない。参考例、実施例のカラムクロ

マトグラフィーにおける溶出はTLC(Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー)による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク(Merck)社製のシリカゲル60F₂₅₄を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採

用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のシリカゲル60(70~230メッシュ)を用いた。なお、実施例、参考例で用いる略号は、次のような意義を有する。

mg: ミリグラム、g: グラム、ml: ミリリター、mp: 融点。

また室温とあるのは約15~25℃を意味する。

【0032】実施例1

5-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-2-エチルチエノ[2,3-b]ピリジン(288mg)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液に、2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート(0.13ml)を加え室温で18時間かき混ぜた後、溶媒を留去した。残留物にイソプロピルエーテルを加えることによりN-[4-(2-クロロフェニル)-2-エチルチエノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレアを結晶として得た(416mg, 93.9%)。アセトン-ヘキサンから再結晶することにより無色プリズム晶を得た。mp: 217~218℃。

元素分析値 $C_{22}H_{16}ClF_2N_3OS$ として

計算値: C, 59.53; H, 3.63; N, 9.47

実測値: C, 59.57; H, 3.69; N, 9.44

【0033】実施例2

4-アセトキシ-3,5-ジメトキシ桂皮酸(638mg)、ジメチルホルムアミド(2滴)、テトラヒドロフラン(8ml)の混合物にオキザリルクロリド(0.25ml)を滴加した。室温で1時間かき混ぜた後溶媒を留去することにより、4-アセトキシ-3,5-ジメトキシ桂皮酸クロリドを結晶として得た。本結晶のジクロルメタン(15ml)溶液に、5-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-2-エチルチエノ[2,3-b]ピリジン(576mg)およびN,N-ジメチルアニリン(0.25ml)を氷冷下に加えた。次いで室温に戻して5時間かき混ぜた後、水、飽和NaHCO₃水溶液、水で順次洗浄、乾燥(MgSO₄)した。溶媒を留去し、残留物をエタノールから結晶化させた(729mg, 67.4%)。アセトンから再結晶することにより5-(4-アセトキシ-3,5-ジメトキシシナモイルアミノ)-4-(2-クロロフェニル)-2-エチルチエノ[2,3-b]ピリジンを無色プリズム晶として得た。mp: 133~135℃。

元素分析値 $C_{28}H_{26}ClN_2O_5S \cdot 2/3(C_2H_5)_2CO$ として

計算値: C, 62.12; H, 5.14; N, 4.83

実測値: C, 62.24; H, 5.19; N, 4.71

【0034】実施例3

4-(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-2-エチル-7-メチル-6-オキシチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(347mg)、ジフェニルホスホリルアジド(330mg)、ベンゼン(4ml)の混合物にトリエチルアミン(0.14ml)滴加した。室温で30分間、還流

下に30分間かき混ぜた後、2,4-ジフルオロアニリン(0.12ml)を加えた。4時間還流し、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル-メタノール(9:1:0.25)で溶出した。溶媒を留去することによりN-[4-(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-2-エチル-7-メチル-6-オキシチエノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレアを無色粉末として得た(210mg, 44.4%)。

元素分析値 $C_{23}H_{18}ClF_2N_3O_2S$ として

計算値: C, 58.29; H, 3.83; N, 8.87

実測値: C, 58.60; H, 4.06; N, 8.59

【0035】実施例4

実施例1と同様にしてN-(4-クロロフェニル)-N'-[4-(2-クロロフェニル)-2-エチルチエノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ウレアを無色針状晶として得た。収率99.3%, mp: 230~231℃。

元素分析値 $C_{22}H_{17}Cl_2N_3OS$ として

計算値: C, 59.73; H, 3.87; N, 9.50

実測値: C, 59.70; H, 3.86; N, 9.47

【0036】実施例5

実施例1と同様にしてN-[4-(2-クロロフェニル)-2,3-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレアを無色プリズム晶として得た。収率91.0%, mp: 202~203℃。

元素分析値 $C_{22}H_{18}ClF_2N_3OS$ として

計算値: C, 59.53; H, 3.63; N, 9.47

実測値: C, 59.72; H, 3.62; N, 9.54

【0037】実施例6

実施例1と同様にしてN-[4-(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[1',2':5,4]チエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレアを無色プリズム晶として得た。収率88.8%, mp: 223~224℃。

元素分析値 $C_{23}H_{18}ClF_2N_3OS$ として

計算値: C, 60.59; H, 3.54; N, 9.22

実測値: C, 60.38; H, 3.47; N, 9.19

【0038】実施例7

3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[1',2':5,4]チエノ[2,3-b]ピリジン(150mg)とN,N-ジメチルアニリン(0.065ml)のジクロルメタン(3ml)溶液に、氷冷下かき混ぜながら2,4-ジフルオロベンゾイルクロリド(0.07ml)を滴加した。氷冷下に10分間ついで室温で2時間かき混ぜた後、水、NaHCO₃飽和水溶液、水で順次洗浄、乾燥(MgSO₄)した。溶媒を留去することにより4-(2-クロロフェニル)-3-(2,4-ジフルオロベンゾイルアミノ)-6,7-ジヒドロ-5H-シク

ロベンタ[1', 2': 5, 4]チエノ[2, 3-b]ピリジンを結晶として得た(206mg, 93.6%)。アセトンから再結晶することにより無色プリズム晶を得た。mp: 219~220℃。

元素分析値 $C_{23}H_{15}ClF_2N_2OS$ として

計算値: C, 62.66; H, 3.43; N, 6.35

実測値: C, 62.60; H, 3.58; N, 6.31

【0039】実施例8

実施例2と同様にして4-(2-クロロフェニル)-3-(2, 4-ジフルオロフェニルアセチルアミノ)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[1', 2': 5, 4]チエノ[2, 3-b]ピリジンを得た。収率89.4%, mp: 127~128℃(エタノールから再結晶)。

元素分析値 $C_{24}H_{17}ClF_2N_2OS$ として

計算値: C, 63.36; H, 3.77; N, 6.16

実測値: C, 63.49; H, 4.00; N, 6.27

【0040】実施例9

実施例1と同様にしてN-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-[4-(2-メチルフェニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル]ウレアを無色針状晶として得た。収率91.7%, mp: 223~224℃(エタノールから再結晶)。

元素分析値 $C_{21}H_{15}F_2N_3OS$ として

計算値: C, 63.79; H, 3.82; N, 10.63

実測値: C, 63.75; H, 4.03; N, 10.60

【0041】実施例10

実施例1と同様にしてN-[4-(2-クロロフェニル)-2-メチルチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル]-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレアを無色針状晶として得た。収率88.1%, mp: 196~198℃。

元素分析値 $C_{21}H_{14}ClF_2N_3OS$ として

計算値: C, 58.68; H, 3.28; N, 9.77

実測値: C, 58.90; H, 3.25; N, 9.74

【0042】実施例11

5-アミノ-2-クロロ-4-(2-メチルフェニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン・塩酸塩・エタノールソルベート(160mg)、テトラヒドロフラン(3ml)の混合物にトリエチルアミン(0.07ml)および2, 4-ジフルオロフェニルイソシアネート(0.12ml)を滴加した。室温で5時間かき混ぜた後溶媒を留去した。残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒留去した。残留油状物にイソプロピルエーテルを加え、N-[2-クロロ-4-(2-メチルフェニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル]-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレアを結晶として得た(133mg, 68.9%)。エタノールから再結晶することにより無色プリズム晶を得た。mp: 225~226℃。

元素分析値 $C_{21}H_{14}ClF_2N_3OS$ として

計算値: C, 58.68; H, 3.28; N, 9.77

実測値: C, 58.78; H, 3.41; N, 9.59

【0043】実施例12

実施例1と同様にしてN-[4-(2-クロロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1]ベンゾチエノ[2, 3-b]ピリジン-3-イル]-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレアを無色プリズム晶として得た。収率94.9%, mp: 228~230℃(アセトンから再結晶)。

元素分析値 $C_{24}H_{18}ClF_2N_3OS$ として

計算値: C, 61.34; H, 3.86; N, 8.94

実測値: C, 61.62; H, 3.83; N, 8.90

【0044】実施例13

4-アセトキシ-3, 5-ジメチル安息香酸(270mg)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA, 430mg)、ベンゼン(6ml)の混合物にトリエチルアミン(0.18ml)を滴加し、室温で30分間ついで40分間還流下にかき混ぜ4-アセトキシ-3, 5-ジメチルフェニルイソシアネート溶液を調製した。これに5-アミノ-2-エチル-4-(2-メトキシフェニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン(284mg)を加え5時間加熱還流し、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留物にエタノールを加えN-(4-アセトキシ-3, 5-ジメチルフェニル)-N'-[2-エチル-4-(2-メトキシフェニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル]ウレアを結晶として得た(350mg, 71.6%)。エタノールから再結晶することにより無色針状晶を得た。mp: 217~218℃。

元素分析値 $C_{27}H_{27}N_3O_4S$ として

計算値: C, 66.24; H, 5.56; N, 8.58

実測値: C, 66.55; H, 5.57; N, 8.18

【0045】実施例14

実施例13と同様にしてN-(4-アセトキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-N'-[2-エチル-4-(2-メトキシフェニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル]ウレアを無色針状晶として得た。収率60.8%, mp: 244~245℃(エタノールから再結晶)。

元素分析値 $C_{27}H_{27}N_3O_6S$ として

計算値: C, 62.17; H, 5.22; N, 8.06

実測値: C, 62.22; H, 5.31; N, 7.99

【0046】実施例15

実施例13と同様にして、N-(4-ジメチルアミノフェニル)-N'-[2-エチル-4-(2-メトキシフェニル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル]ウレアを無色針状晶として得た。収率74.4%, mp: 208~209℃(アセトンから再結晶)。

元素分析値 $C_{25}H_{28}N_4O_2S$ として

計算値: C, 67.24; H, 5.87; N, 12.55

実測値: C, 67.18; H, 5.85; N, 12.44

【0047】参考例1

1) 2-アミノ-3-(2-クロロベンゾイル)-5-エチルチオフェン(5.30g)、1-モルホリノ-2-ニトロエテン(3.16g)、6N HCl(5ml)、アセトン(2

29

5 ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた。水を加え酢酸エテンで抽出した。抽出液は水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去することにより3-(2-クロロベンゾイル)-2-(2-ニトロエチルアミノ)-5-エチルチオフェンを結晶として得た(5.65g, 84.1%)。アセトンから再結晶することにより黄色板状晶を得た。mp: 125~126℃。

元素分析値 C₁₅H₁₃ClN₂O₃Sとして

計算値: C, 53.49; H, 3.89; N, 8.32

実測値: C, 53.52; H, 3.91; N, 8.32

2) DBU(5.1g)のベンゼン(50ml)溶液を還流下かき混ぜながら、3-(2-クロロベンゾイル)-2-(2-ニトロエチルアミノ)-5-エチルチオフェン(5.1g)のジオキサン-ベンゼン(1:1, 30ml)溶液を1時間で滴加した。さらに1時間還流後、水洗、乾燥(MgSO₄)、溶媒を留去し残留物にイソプロピルエーテルを加えることにより4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-5-ニトロチエノ[2,3-b]ピリジンを結晶として得た(4.3g, 98.0%)。イソプロピルエーテルから再結晶することにより淡黄色プリズム晶を得た。mp: 72~73℃。

元素分析値 C₁₅H₁₁ClN₂O₂Sとして

計算値: C, 56.52; H, 3.48; N, 8.79

実測値: C, 56.53; H, 3.48; N, 8.79

3) 4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-5-ニトロチエノ[2,3-b]ピリジン(4.0g)のジオキサン(25ml)、濃塩酸(12.5ml)の混合物に塩化スズ(II)・2水和物(8.5g)を加えた。1時間室温でかき混ぜた後水を加え6N NaOHで強アルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液は水洗乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1)で溶出した。溶媒を留去し残留物にヘキサンを加え5-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-2-エチルチエノ[2,3-b]ピリジンを結晶として得た(3.1g, 85.6%)。イソプロピルエーテルから再結晶することにより、無色プリズム晶を得た。mp: 87~88℃。

元素分析値 C₁₅H₁₃ClN₂Sとして

計算値: C, 62.38; H, 4.54; N, 9.70

実測値: C, 62.49; H, 4.57; N, 9.70

【0048】参考例2

1) 2-アミノ-3-(2-クロロベンゾイル)-5-エチルチオフェン(5.30g)、エチルマロニルクロリド(4.50g)、ベンゼン(60ml)の混合物を1時間加熱還流し、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留物にヘキサンを加え3-(2-クロロベンゾイル)-2-エトキシカルボニルアセチルアミノ-5-エチルチオフェンを結晶として得た(7.1g, 93.7%)。イソプロピルエーテルから再結晶することにより無色プリズム晶を得た。mp: 56~57℃。

30

元素分析値 C₁₈H₁₈ClNO₄Sとして

計算値: C, 56.91; H, 4.79; N, 3.69

実測値: C, 56.78; H, 4.73; N, 3.86

2) DBU(5.2g)のトルエン(50ml)溶液を還流下かき混ぜながら3-(2-クロロベンゾイル)-2-エトキシカルボニルアセチルアミノ-5-エチルチオフェン(6.5g)のトルエン(30ml)溶液を滴加した。7時間還流し、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-アセトン(5:1)で溶出した。溶媒を留去しヘキサンを加えることによりエチル 4-(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-2-エチル-6-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(2.05g, 33.1%)。エタノールから再結晶することにより淡黄色プリズム晶を得た。mp: 126~127℃。

元素分析値 C₁₈H₁₈ClN₂OSとして

計算値: C, 59.75; H, 4.46; N, 3.87

実測値: C, 59.78; H, 4.52; N, 3.85

【0049】3) エチル 4-(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-2-エチル-6-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(1.80g)、炭酸カリウム(0.7g)、DMF(15ml)の混合物にヨウ化メチル(0.37ml)を滴加した。室温で1.5時間かき混ぜた後水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留物にイソプロピルエーテルを加えることにより、エチル 4-(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-2-エチル-7-メチル-6-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(1.32g, 70.6%)。イソプロピルエーテルから再結晶することにより無色針状晶を得た。mp: 105~106℃。

元素分析値 C₁₉H₁₈ClNO₃Sとして

計算値: C, 60.71; H, 4.83; N, 3.73

実測値: C, 60.53; H, 4.91; N, 3.62

4) エチル 4-(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-2-エチル-7-メチル-6-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(1.10g)、KOH(0.49g)、80%エタノール(10ml)の混合物を80℃で20分間加熱した後水を加え、2N HClで酸性とし酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去しヘキサンを加えることにより4-(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-2-エチル-7-メチル-6-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸を結晶として得た(0.91g, 89.2%)。エタノールから再結晶することにより無色プリズム晶を得た。mp: 155~156℃。

元素分析値 C₁₇H₁₄ClNO₃Sとして

計算値: C, 58.70; H, 4.06; N, 4.03

実測値: C, 58.72; H, 4.06; N, 4.01

31

【0050】参考例1と同様にして次の参考例3～9の化合物を得た。

参考例3

1) 3-(2-クロロベンゾイル)-4,5-ジメチル-2-(2-ニトロエチルアミノ)チオフエン: mp: 171~173℃。

2) 4-(2-クロロフェニル)-2,3-ジメチル-5-ニトロチエノ[2,3-b]ピリジン: mp: 136~137℃。

3) 5-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-2,3-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン: mp: 117~118℃。

【0051】参考例4

1) 3-(2-クロロベンゾイル)-5,6-ジヒドロ-2-(2-ニトロエチルアミノ)-4H-シクロペンタ[b]チオフエン: mp: 118~120℃。

2) 4-(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-3-ニトロ-5H-シクロペンタ[1',2':5,4]チエノ[2,3-b]ピリジン: mp: 118~119℃。

3) 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[1',2':5,4]チエノ[2,3-b]ピリジン: mp: 130~131℃。

【0052】参考例5

1) 3-(2-メチルベンゾイル)-2-(2-ニトロエチルアミノ)チオフエン: mp: 155~156℃。

2) 4-(2-メチルフェニル)-5-ニトロチエノ[2,3-b]ピリジン: mp: 111~112℃。

3) 5-アミノ-4-(2-メチルフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン: mp: 98~99℃。

【0053】参考例6

1) 3-(2-クロロベンゾイル)-5-メチル-2-(2-ニトロエチルアミノ)チオフエン: mp: 160~162℃。

32

2) 4-(2-クロロフェニル)-2-メチル-5-ニトロチエノ[2,3-b]ピリジン: mp: 157~158℃。

3) 5-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-2-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン: mp: 114~115℃。

【0054】参考例7

1) 5-クロロ-3-(2-メチルベンゾイル)-2-(2-ニトロエチルアミノ)チオフエン: mp: 160~162℃。

2) 2-クロロ-4-(2-メチルフェニル)-5-ニトロチエノ[2,3-b]ピリジン: mp: 126~127℃。

3) 5-アミノ-2-クロロ-4-(2-メチルフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン・塩酸塩・エタノールソルベート: mp: 114~115℃。

【0055】参考例8

1) 3-(2-クロロベンゾイル)-2-(2-ニトロエチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフエン: mp: 163~164℃。

2) 4-(2-クロロフェニル)-3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1]ベンゾチエノ[2,3-b]ピリジン: mp: 157~159℃。

3) 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1]ベンゾチエノ[2,3-b]ピリジン: 148~150℃。

【0056】参考例9

1) 5-エチル-3-(2-メトキシベンゾイル)-2-(2-ニトロエチルアミノ)チオフエン: mp: 140~141℃。

2) 2-エチル-4-(2-メトキシフェニル)-5-ニトロチエノ[2,3-b]ピリジン: mp: 116~117℃。

3) 5-アミノ-2-エチル-4-(2-メトキシフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン: mp: 91~92℃。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.